

12

EUROPEAN PATENT APPLICATION

21 Application number: 88307355.3

51 Int. Cl.4: **A 61 L 15/03**

22 Date of filing: 09.08.88

30 Priority: 13.08.87 JP 203311/87

43 Date of publication of application:
15.02.89 Bulletin 89/07

84 Designated Contracting States:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71 Applicant: **FORDONAL S.A.**
Calle Lerida 9
Madrid (ES)

72 Inventor: **Yamazaki, Keiko**
No. 313-31, Machida Ouchi-cho Okawagun
Kagawa Prefecture (JP)

Kawaji, Toshikuni No. 2-502 Koyosokushinjutaku
Nagaoshukusha, No. 770-8 Zotakorehiro
Nagao-cho Okawagun Kagawa Pref. (JP)

74 Representative: **Goldin, Douglas Michael et al**
J.A. KEMP & CO. 14, South Square Gray's Inn
London WC1R 5EU (GB)

54 **Clebopride transdermal patch.**

57 A transdermal patch having a drug reservoir layer on a backing sheet, the drug reservoir layer comprises an adhesive gel base containing clebopride or a pharmaceutically acceptable salt thereof, the adhesive gel base containing as essential components, a water-soluble polymer, water and a water-holding agent. The use of such a patch permits adequate concentrations of clebopride to be maintained in the blood over prolonged periods of time while avoiding the problems of multiple administrations of clebopride by conventional methods.

EP 0 303 445 A1

- 1 eine feine Verteilung des Wirkstoffes in der Klebermatrix erreicht,
und es ist die Einarbeitung von über die Sättigungslöslichkeit
der filmbildenden Bestandteile hinausgehenden Wirkstoffmengen möglich.
Durch Ausstreichen der Kleberlösung auf Gewebe, die für die in
5 Wasser quellbaren Polymeren bzw. Wirkstoffadsorbate an diesen Produk-
ten nicht oder nur teilweise durchlässig ist, wird darüberhinaus
auf einfachem Weg eine Aufkonzentrierung und Konzentrationsabstufung
der wirksamen Bestandteile und/oder der in Wasser quellfähigen
Produkte in der Kautschuk/Selbstklebmasse erreicht, falls dies
10 aus klebetechnischen und/oder biopharmazeutischen Gründen erforder-
lich ist.

- Die Verwendung für die Klebmasse durchlässigen Gewebematerialien
erspart z.B. das Aufbringen einer zusätzlichen Klebeschicht, die
15 in Abhängigkeit von der Konzentration an den in Wasser quellfähigen
Produkten für das Aufbringen der undurchlässigen Deckschicht oder
für eine ausreichende Haftung auf der Haut notwendig ist.

- Die Steuerungsmöglichkeit der Wirkstofffreisetzung aus Kautschuk-
20 pflastern durch die in Wasser quellfähigen Polymeren der erfindungs-
gemäßen Art ist überraschend. Wie die Beispiele 1 und 2 demonstrieren,
kann hierdurch z.B. die Freisetzungsgeschwindigkeit erhöht werden,
ohne die Wirkstoffkonzentration der Pflaster zu verändern.

25 Beispiel 1

Nitroglycerin-Kautschukpflaster gemäß der vorliegenden Erfindung
mit mikrokristalliner Cellulose in einer schichtenförmigen Dispersions-
zone werden wie folgt hergestellt:

- 30 Eine nitroglycerin-/cellulosefreie Haftklebmasse bestehend aus
- 1,018 g Polyisobutylen (mittleres Molekulargewicht von 900.000 bis
1.400.000; Produkt Oppanol B 100),
 - 0,916 g festem aliphatischem Kohlenwasserstoffharz (Produkt Piccotac
CBHT),
 - 35 0,916 g hydriertem Colophoniumharz (Produkt Abitol),

to the desired physical properties, together with the other components of the adhesive gel base. The amount of the polymer component to be used varies to a certain extent depending on the specific polymer or polymers used, and types and physical properties of the other gel base components, but normally it may be selected within the range of 0.1 to 70% (all the percentages hereinafter appearing are by weight, unless otherwise specified), preferably 0.5 to 60%, to the total weight of the adhesive gel base. When it is less than 0.1%, the cohesion of the adhesive gel base is insufficient and shape retention is unsatisfactory, which may cause residues of the base to remain on the skin when the patch is peeled off. Furthermore, because the drug is released rapidly, drug in an amount higher than the permeation ratio on the outside of skin accumulates in the skin, which may induce skin irritation. On the other hand, if the concentration exceeds 70%, the base becomes hard in relation with the other components, which in turn leads to insufficient adhesiveness, deterioration in the affinity of the patch to the skin and reduced percutaneous absorption.

In the adhesive gel base used in the present invention, water is blended as a solvent for the drug or as a medium for drug migration (transfer). Hence, the release ratio of the drug to the skin is seriously affected by the evaporation of the water during the storage or use of the patch. It is therefore necessary to blend a water-holding agent in the gel base. When less than 1% of the water-holding agent is used, the intended water-holding effect cannot be obtained.

The water-holding agent used in the present invention can be, for example, glycols such as glycerine, 1,3-butanediol, sorbitol, maltitol, polyethylene glycol, etc. or saccharides. One or a mixture of more than one of those compounds can be used. The proportion of water-holding agent in the gel base is normally selected within the range of 1 to 70%, preferably 5 to 60%, of the adhesive gel base. Its use in an amount exceeding 70% is undesirable, as this invites reduction in gel strength in relation to the other components or incurs restriction on the amount of the drug to be blended. In order to further improve the water-retaining property, it is possible to blend a super hygroscopic polymer, such as starch-acrylonitrile graft polymer, starch-acrylic acid graft polymer, starch-styrenesulfonic acid graft polymer, starch-vinylsulfonic acid graft polymer, polyvinyl alcohol cross-linked product, acrylic acid-vinyl acetate saponified product, polyethylene glycol diacrylate cross-linked product, etc. Such a super hygroscopic polymer is preferably used in an amount not more than 10%, preferably within the range of 0.01 to 10%, based on the weight of the gel base.

The amount of water to be used in the patch of the present invention should be determined taking into consideration the solubility of the drug in water and the shape retention and adhesiveness of the adhesive gel base. Normally, it may be selected within the range of 10 to 90%, preferably 20 to 80%, of the weight of the adhesive gel base. When it is less than 10%, the amounts of the drug and the water-soluble polymer become subject to restriction, which renders the formulation of a base of the concentration for optimum medicinal effect difficult, and also reduces the freedom of transfer of the drug in the base. In that case, a prolonged medicinal effect cannot be expected, and the good balance between the adhesiveness and shape retention of the adhesive gel base itself is impaired. On the other hand, when it exceeds 90%, blending of other components becomes difficult, and the adhesiveness and shape retention of the gel base cannot be maintained.

The adhesive gel base used in the patch of the present invention contains, as essential components, at least one water-soluble polymer, water and a water-holding agent as described above but it may optionally also contain, an absorption promotor (e.g. n-butyl stearate, benzyl alcohol, isopropyl myristate, isopropyl palmitate, polypropylene glycol, crotamiton, diethyl sebacate, etc.), a surfactant for emulsifying the absorption promotor in the water in the base, an antioxidant or an antiseptic for maintaining stability of the base, each in an appropriate concentration. When an antioxidant or an antiseptic is to be added, care should be taken about their influence on the drug release-controlling function or skin irritation.

It is preferred to adjust the pH of the adhesive gel base to a value between 4 to 7, to minimise skin irritation and optimise stability of the drug.

The adhesive gel base will contain clebopride or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Experience with clebopride and its salts indicates the advantages of using the malate, citrate, hydrochloride, methane sulphonate or phosphate salts and such salts are preferably incorporated in the patch of the invention. The concentration of clebopride or its salt in the patch is not critical since inevitably some of the active substance will always remain on the patch and not be utilised clinically. The concentration will also be determined in part by the desired time period for which a particular patch is to be worn by the patient. These considerations point to an initial clebopride or salt concentration on the patch of 100-600 micrograms/cm², preferably about 300 micrograms/cm².

The clebopride-containing transdermal patch of the present invention can be manufactured by blending the above-described adhesive gel base with the desired amount of clebopride or salt thereof (e.g., clebopride malate) as the effective ingredient and coating the resulting gel base onto a suitable backing or support to form a drug reservoir layer on the backing. Furthermore, a liner of suitable material may be attached to the surface of the drug reservoir layer to protect it and prevent evaporation of water from it during storage.

The backing sheet is preferably a pliable material capable of following the movement of human body at least to some extent, for example, various types of non-woven fabric, woven fabric, spandex, flannel, or those materials laminated with polyethylene film, polyvinyl chloride film, ethylenevinyl acetate film, polyurethane film, etc.

The transdermal patch of the present invention having the above-described structure permits the drug to be quantitatively released, its method of use is simple and long-term application is possible.

1 Beispiel 3

Ein Estradiol als Wirkstoff enthaltendes Pflaster mit Galaktomannan (Produkt Meyprogat 90) als in Wasser quellfähiges Polymeres in einer haftklebenden Dispersionsschicht wurde wie folgt hergestellt:

Die Estradiol-haltige Haftklebemasse, bestehend aus den in Tabelle 1 angegebenen Bestandteilen und Lösungsmittelanteilen (siehe Rezepturen A, B, C, D), wird so auf eine einseitig mit Aluminium bedampfte und beidseitig abhäsiv ausgerüstete Schutzschicht aufgetragen, daß nach dem Abdampfen des Lösungsmittels ein Klebefilm mit den in Tabelle 1 angegebenen Flächengewichten erhalten wird.

Nach Abdecken der Estradiol/Galaktomannan enthaltenden Haftklebeschicht mit einer undurchlässigen Deckschicht werden die Pflasterfilme den therapeutischen Erfordernissen entsprechend in Einzelstücke aufgeteilt.

Tabelle 1: Herstellformel galaktomannanhaltiger Estradiolpflaster

Bestandteil	Menge (g/1.000 cm ²)			
	Rezeptur			
	A	B	C	D
17 β -Estradiol mikron. (Teilchengröße < 9 μ m)	0,42	0,3	0,27	0,5
Galaktomannan (Produkt Meyprogat 90)	1,5	0,9	0,9	0,5
Polyisobutylene (Produkt Oppanol B 100)	3,0	-	-	-
Hydriertes Colophonium (Produkt Abitol)	3,0	-	1,5	-
Festes hydriertes Kohlenwasserstoff- harz (Produkt Piccotac CBH1)	3,0	-	-	-
Dreiblock-Polystyrol-Polyisopren- Polystyrol-Copolymer (Produkt Cariflex IR 1107)	-	1,7	1,7	1,7

<u>Components</u>	<u>w/w %</u>	
Polyvinyl alcohol (average degree of saponification: at least 95%)	9.0	5
Glycerine	15.0	10
Dextrin	4.0	
Clebopride malate	1.5	15
Purified water	70.5	
		20

Example 3

The procedure of Example 1 was followed except that the following components were used to give a transdermal patch of drug content: 300, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ and pH 6.0 in the gel base.

<u>Components</u>	<u>w/w %</u>	
Polyvinyl alcohol (average degree of saponification: at least 95%)	5.0	35
Sodium polyacrylate	3.0	40
Carboxymethylcellulose	3.0	
Polyacrylic acid	2.0	
70% Sorbitol	30.0	45
Clebopride malate	1.5	
Purified water	55.5	50

Example 4

The procedure of Example 1 was followed except that the following components were used to give a transdermal patch of drug content: 300 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ and pH 7.0 in the gel base.

60

65

		A'	B'	C'
1	Dreiblock-Polystyrol-Polyisopren-Polystyrol-Copolymer (Produkt Cariflex TR 1107)	-	1,32	1,32
	Festes aromatisches Kohlenwasserstoffharz (Produkt Piccovar L 60)	-	1,98	1,98
5	Polyterpen-Harz (Produkt Dercolyte S 10)	-	1,19	-
	1,2-Propandiol	0,39	0,10	0,10
	Triglycerid (Produkt Miglyol 812)	0,39	-	-
10	Flächengewicht mg/cm^2	7,8	5,1	5,1

Wirkstofffreisetzung in vitro:

- 15 Die Bestimmung erfolgt wie im Beispiel 1 bzw. 2 beschrieben unter Verwendung von 10 cm^2 großen Pflasterstücken und bei einer Temperatur von 34°C . Die kumulativen Freisetzungsraten der erfindungsgemäßen Pflaster A bis D und der galaktomannan-freien, ansonsten qualitativ gleich zusammengesetzter Vergleichspflaster A' bis C' sind in
- 20 Tabelle 3 gegenübergestellt.

Wie zu sehen, bewirkt der Zusatz von Galaktomannan als in Wasser quellfähiges Polymeres in einschichtig aufgebauten Estradiol-Pflasterfilmen eine Erhöhung der kumulativen Estradiol (= E_2)-Freisetzungsraten.

Tabelle 3: E_2 -Freisetzung ($\mu\text{g}/10 \text{ cm}^2$), $n = 2$

Zeit (h)		Rezepturen					
		A	A'	B	B'	C	C'
30	2	47,4	17,5	42,7	35,3	70,1	36,6
	4	79,1	33,7	./.	./.	./.	./.
	6	108,2	./.	./.	./.	./.	./.
	8	./.	55,4	./.	./.	./.	./.
	24	252,1	123,4	323,3	182,1	395,4	229,9

A circle of 2 cm in diameter was stamped out from each of the sample patches (clebopride malate content: 942 g), and attached onto the rat skin in the diffusion cell. A pH 6.8 phosphoric acid buffer was used (n=6) on the receptor side. The results are shown in Fig. 1. which shows that, during 24 hours continuous application, the skin permeation of the drug continuously takes place, exhibiting a good permeation ratio.

Test 2

The abdominal region of beagle dogs was shaved and a 5 cm x 5 cm size patch from each sample (clebopride malate content: 7.5 mg) was applied to the shaved region. Blood samples were then extracted from the dogs at fixed intervals at the rate of 5 ml per dog each time. The clebopride free base content in the serum was measured by a radioimmunoassay and the results are shown in Fig.2. Simultaneously apomorphine (20 µg/kg) was administered to each dog by intravenous injection and the number of times of vomiting was recorded (n=3). The results are given in Table 1.

Control

As controls, soft gelatine capsules containing 4 mg of clebopride malate were administered orally and a similar test was conducted.

1 einen vergleichsweise höheren, mittleren E_2 -Konzentrationsanstieg
im Blut ergab.

5 Beispiel 4

Ein Pflaster für Bupranolol als Wirkstoff gemäß der vorliegenden
Erfindung mit mikrokristalliner Cellulose (Produkt Avicel pH 105)
als in Wasser quellfähigem Polymeren in einer haftklebenden Disper-
sionsschicht wird wie folgt hergestellt:

10 Die Bupranolol-haltige Kautschuk/Klebeharzmasse, bestehend aus
den in Tabelle 4 angegebenen Bestandteilen (Rezeptur A), wird so
in zwei aufeinanderfolgenden Schritten auf eine einseitig mit
Aluminium bedampfte und beidseitig abhäsiger ausgerüstete Schutzschicht
15 aufgetragen, daß nach Entfernen des Lösungsmittels ein Klebefilm
mit einem Flächengewicht von $14,7 \text{ mg/cm}^2$ resultiert.

20 Nach Abdecken der Bupranolol/Cellulose-enthaltenden Dispersions-
schicht mit einer undurchlässigen Deckschicht werden die Pflaster-
filme den therapeutischen Erfordernissen entsprechend in Einzelstücke
aufgeteilt.

25 Beispiel 5 (Vergleichsbeispiel)

Die Herstellung erfolgt wie in Beispiel 4, jedoch ohne die Verwendung
von mikrokristalliner Cellulose als in Wasser quellfähigem Polymeren.
Das Flächengewicht des Pflasterfilms beträgt $13,5 \text{ mg/cm}^2$. Zusammen-
setzung und Lösungsmittelmenge der Haftklebermasse beim Ausstreichen
30 sind in Tabelle 4 angegeben.

Example 6

The procedure of Example 1 was followed except that the following components were used to give a transdermal patch of drug content 525 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ and pH 7.0 in the gel base in which this example was coated on the backing in an amount of 350 g/m^2 .

<u>Component</u>	<u>w/w %</u>
PVA (average degree of saponification: at least 95%)	15.0
Propylene glycol	1.0
Dextrin	0.5
Clebopride malate	1.5
Purified Water	82.0

Patches measuring 3.5 x 3.5 cm and actually carrying 4.82 mg clebopride as free base or measuring 3.5 x 5.0 cm and actually carrying 6.88 mg clebopride free base were tested as described in Test 2 above. The patch was removed from the dog after 24 hours. Table 2 shows the frequency of vomiting after apomorphine injection.

Table 3 shows in ng/ml the concentration of clebopride free base in the serum of the test dogs measured at the times indicated.

1 Tabelle 5: Bupranolol-Freisetzung ($\text{mg}/25 \text{ cm}^2$), $n = 2$

	Zeit	Beispiel 4	Beispiel 5
5	2	6,46	4,04
	4	10,04	5,77
	8	15,37	8,21
	24	26,95	14,20

10 Beispiel 6

Estradiol-Pflaster auf Kautschuk-Basis mit in Wasser unterschiedlich stark quellenden Polymeren wurden wie folgt hergestellt:

15 Die Estradiol-haltige Haftklebmasse, bestehend aus den in Tabelle 6 angegebenen Bestandteilen und Lösungsmittelanteilen (siehe Rezepturen A, B, C), wird so auf eine einseitig mit aluminiumbedampfte und beidseitig abhäsiv ausgerüstete Schutzschicht aufgetragen, daß
20 nach dem Abdampfen des Lösungsmittels ein Klebefilm mit den in Tabelle 6 angegebenen Flächengewichten erhalten wird.

Nach Abdecken der Estradiol/Quellstoff-enthaltenden Haftklebeschicht mit einer undurchlässigen Deckschicht werden die Pflasterfilme
25 den therapeutischen Erfordernissen entsprechend in Einzelstücke aufgeteilt.

30

35

TABLE 3

Dose		3.5 x 3.5 cm patch								3.5 x 5.0 cm patch							
Dog		A	B	E	G	A	B	C	D	E	F	G	H				
Weight (kg)		11.5	11.0	10.0	10.0	11.5	11.0	10.0	10.0	10.0	12.0	10.0	8.5				
0 (hr)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
6		-	8.80	6.72	4.34	0.80	1.80	5.05	3.27	5.84	6.88	2.48	1.16				
12	Hrs. after patch appln.	0.07	8.48	9.30	3.86	7.89	2.36	4.31	4.41	5.71	4.82	1.93	1.60				
24	Hrs. after patch removal	5.88	5.38	9.22	4.26	4.17	3.51	5.85	4.33	4.60	5.46	2.89	3.19				
12		6.13	2.29	4.18	1.05	2.18	1.48	1.99	3.03	2.24	2.13	0.92	1.38				
24		2.60	1.54	2.53	1.88	1.03	0.81	1.47	1.39	1.16	2.32	4.26	1.44				
48		0.81	0.75	1.23	0.31	0.87	0.72	0.45	0.63	0.39	0.75	0.45	1.28				

1 Tabelle 7:

	Prüfsubstanz	Wasseraufnahme innerhalb		
		48 h	96 h	168 h
5	Galaktomannan (Produkt Meyprogat 90)	69,72	97,86	112,14
	Tragant	68,08	84,51	96,7
10	mikrokristalline Cellulose (Produkt Avicel pH 105)	14,7	16,7	21,5

Wirkstofffreisetzung:

15 Fig. 2 zeigt den zeitlichen Verlauf der Estradiol-Pflaster 6 A
bis 6 C. Die Bestimmung erfolgte wie in Beispiel 1 beschrieben
unter Verwendung von 5 cm² großen Pflasterfilmen sowie bei einer
Temperatur von 34°C. Die Abbildung zeigt deutlich die Abhängigkeit
der Wirkstofffreisetzung von der Art des als Füllstoff eingesetzten,
in Wasser quellfähigen Polymers.

20 Der Vergleich mit Tabelle 7 zeigt, daß die Wirkstofffreisetzung
mit zunehmender Wasseraufnahmefähigkeit der eingesetzten Polymer-
produkte ansteigt.

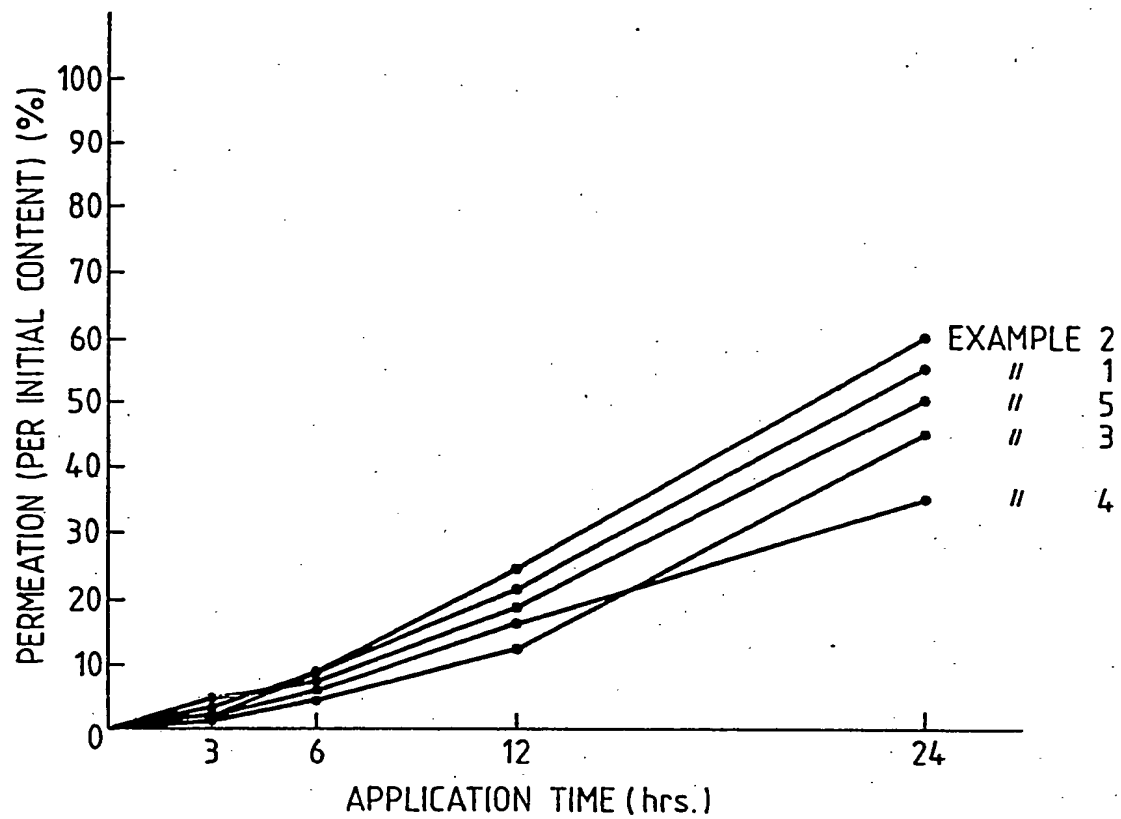
25 Beispiel 7

Propranolol-Pflaster mit mikrokristalliner Cellulose als in Wasser
quellfähigem Polymerprodukt wurden wie folgt hergestellt:

30 Die propranololhaltige Haftklebmasse bestehend aus

35

Fig. 1.



1 1,08 g Polyisobutylen
(mittleres Molekulargewicht von 900.000 bis 1.400.000)
(Produkt Oppanol B 100)

1,35 g festem aromatischen Kohlenwasserstoffharz
(Produkt Piccovar L 60)

5 0,96 g Polyterpen-Harz
(Produkt Dercolyte S 10)

0,24 g Polyethylenglykol
(mittleres Molekulargewicht von 300)
(Produkt Lutrol 300)

10 0,3 g Verapamil/Siliciumdioxid-Mischung 1:1
(Produkt Aerosil 200)

10 g Spezialbenzin 80 - 110 als Lösungsmittel

wird so auf eine einseitig mit Aluminium bedampfte und beidseitig
15 abhässig ausgerüstete Schutzschicht aufgetragen, daß nach Abdampfen
des Lösungsmittels ein Klebefilm von ca. $1,3 \text{ mg/cm}^2$ erhalten wird.
Auf den so hergestellten Haftklebefilm wird die galaktomannanhaltige
Dispersionsschicht mit einem Flächengewicht von ca. $16,6 \text{ mg/cm}^2$
aufkaschiert. Die Herstellung dieser Schicht erfolgt in analoger
20 Weise aus

10,8 g Polyisobutylen
(mittleres Molekulargewicht von 900.000 bis 1.400.000)
(Produkt Oppanol B 100)

25 13,5 g festem aromatischem Kohlenwasserstoffharz
(Produkt Piccobar L 60)

9,6 g Polyterpen-Harz
(Produkt Dercolyte S 10)

2,4 g Polyethylenglykol
(mittleres Molekulargewicht von 300; Produkt Lutrol 300)

30 1,5 g Galaktomannan
(Produkt Meyprogat 90)

12,0 g Verapamil/Siliciumdioxid-Mischung 1:1
(Produkt Aerosil 200)

35 100,0 g Spezialbenzin 80 - 110



European Patent
Office

EUROPEAN SEARCH REPORT

Application Number

EP 88 30 7355

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int. Cl.4)
A	EP-A-0 150 428 (BAYER) * Claims; page 13, lines 1-3 *	1-12	A 61 L 15/03
A,P	US-A-4 695 465 (K. KIGASAWA) * Example 1; column 7, lines 40-50 *	1-12	
A	EP-A-0 139 127 (HOFFMANN-LA ROCHE) * Page 2, lines 13-24; examples; page 6, lines 7-14 *	1-12	
			TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int. Cl.4)
			A 61 L
The present search report has been drawn up for all claims			
Place of search THE HAGUE		Date of completion of the search 07-10-1988	Examiner COUSINS-VAN STEEN G.I.L.
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons & : member of the same patent family, corresponding document			

EPO FORM 1503 03.82 (P0401)

1	Bupranolol	6,0 g
	Mikrokristalline Cellulose (Produkt Avicel pH 105)	6,0 g
5	Polyisobutylen (Produkt Oppanol B 100)	18,55 g
	Festes aromatisches Kohlenwasser- stoffharz (Produkt Piccorvar L 60)	33,45 g
	Flüssiges Kohlenwasserstoffgemisch (Produkt Ondinaöl G 33)	11,1 g
10	1,2 -Propandiol	1,7 g
	Spezialbenzin 80 - 110	191,15 g

15 wird so auf eine einseitig mit Aluminium bedampfte und beidseitig
abhäsiv ausgerüstete Schutzschicht aufgetragen, daß nach Entfernen
des Lösungsmittels ein Klebefilm mit einem Flächengewicht von ca.
15,4 mg/cm² resultiert. Nach Abdecken mit einer undurchlässigen
Deckschicht werden die Pflasterfilme den therapeutischen Erforder-
nissen entsprechend in Einzelstücke aufgeteilt.

20 Wirkstofffreisetzung in vitro:

Die Bestimmung erfolgte wie in Beispiel 1 beschrieben an 16 cm²
Pflasterfilmen in Phosphatpufferlösung (pH = 5,5) als Freisetzungs-
medium und bei 34°C. Die kumulativ freigesetzten Wirkstoffmengen
25 betragen nach 2, 4, 8 und 24 Stunden 3,12; 4,30; 5,89 bzw. 10,44 mg.

Wirkstofffreisetzung in vivo:

30 6 Probanden wurde auf dem seitlichen Brustkorb über einen Zeitraum
von 3 Tagen alle 24 Stunden je ein 25 cm² großes, nach Beispiel 10.
hergestelltes Pflaster aufgeklebt. Jeweils nach 24 Stunden wurden
die Pflaster abgezogen und der verbliebene Bupranololgehalt chroma-
tographisch bestimmt. Die Mittelwerte der individuell freigesetzten
Wirkstoffmengen betragen 13,49; 11,25; 13,70; 10,44; 14,76 bzw.
35 12,81 mg/25 cm²/24 Stunden.